

Method for fixing or separating ions, in particular of lead, using per(3,6-anhydro)cyclodextrin derivatives

Patent number: FR2764525
Publication date: 1998-12-18
Inventor: BAUDIN CECILE; PERLY BRUNO; GADELLE ANDREE;
DEBOUZY JEAN CLAUDE; FAUVELLE FLORENCE
Applicant: COMMISSARIAT ENERGIE ATOMIQUE (FR)
Classification:
- **International:** B01J45/00; B01J39/22; A61K31/72; C08B37/16
- **European:** C08B37/00M2B; C08B37/00M2B2
Application number: FR19970007339 19970613
Priority number(s): FR19970007339 19970613

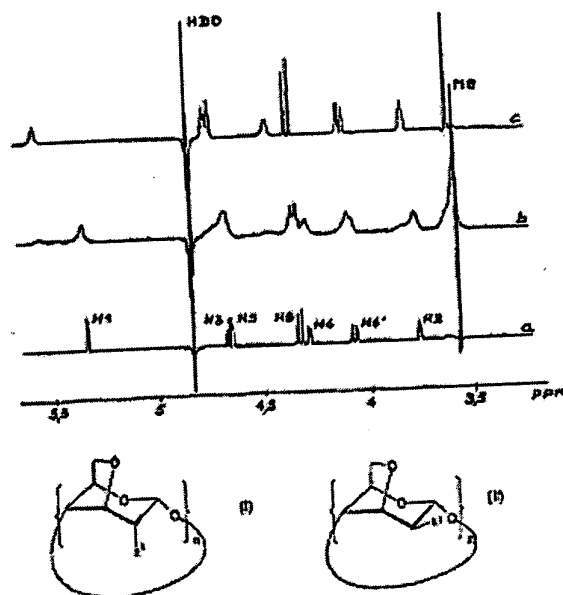
Also published as:

WO9856829 (A1)
EP0991670 (A1)
US6544964 (B1)
EP0991670 (B1)
AU752287 (B2)

Report a data error here

Abstract of FR2764525

The invention concerns a method for fixing or separating ions, in particular of lead, using per(3,6-anhydro) cyclodextrin derivatives, which consists in contacting the medium containing the ions to be fixed or separated, with a per(3,6-anhydro)cyclodextrin derivative of formula (I) and (II) in which at one R<1> represents OCH₃, the other R<1> representing OCH₃, OH or other groups, for the complexation of the ions. Preferably, for fixing lead the derivative corresponds to formula (I) with n = 6 and all the R<1> = OCH₃.



Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

BEST AVAILABLE COPY

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

(11) N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 764 525

(21) N° d'enregistrement national :

97 07339

(51) Int Cl⁶ : B 01 J 45/00, B 01 J 39/22, A 61 K 31/72, C 08 B 37/
16

(12)

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

(22) Date de dépôt : 13.06.97.

(30) Priorité :

(43) Date de mise à la disposition du public de la
demande : 18.12.98 Bulletin 98/51.

(56) Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule*

(60) Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

(71) Demandeur(s) : COMMISSARIAT A L'ENERGIE ATO-
MIQUE ETABLISSEMENT DE CARACT SCIENT TECH ET
INDUST — FR.

(72) Inventeur(s) : BAUDIN CECILE, PERLY BRUNO,
GADELLE ANDREE, DEBOUZY JEAN CLAUDE et
FAUVELLE FLORENCE.

(73) Titulaire(s) :

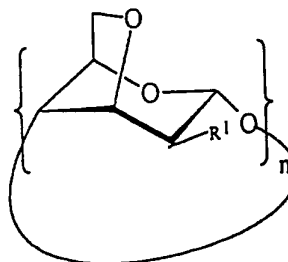
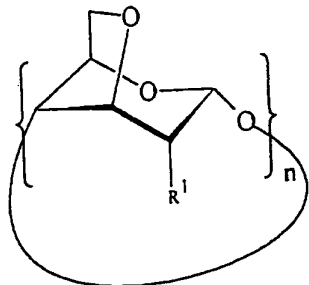
(74) Mandataire(s) : BREVATOME.

(54) FIXATION OU SEPARATION D'IONS, NOTAMMENT DE PB, PAR DES DERIVES DE PER (3,6 ANHYDRO)
CYCLODEXTRINES.

(57) L'invention concerne la fixation ou séparation d'ions,
notamment de Pb, par des dérivés de per (3, 6-anhydro) cy-
clocextrines.

Ceci peut être effectué en mettant en contact le milieu
contenant les ions à fixer ou séparer, avec un dérivé de per
(3, 6-anhydro) cyclodextrine de formule:

et



dans lesquelles l'un ou moins des R¹ représente OCH₃,
les autres R¹ pouvant représenter OCH₃, OH ou d'autres
groupes, pour complexer les ions.
De préférence, pour la fixation du plomb le dérivé ré-
pond à la formule (I) avec n = 6 et tous les R¹ = OCH₃.

FR 2 764 525 - A1



FIXATION OU SEPARATION D'IONS, NOTAMMENT DE Pb, PAR DES
DERIVES DE PER(3,6-ANHYDRO)CYCLODEXTRINES

Domaine technique

5

La présente invention concerne un procédé de fixation ou de séparation d'ions, notamment de Pb, par des dérivés de per(3,6-anhydro)cyclodextrines.

10 Etat de la technique antérieure

Les cyclodextrines ou cyclomaltooligosaccharides sont des composés d'origine naturelle formés par l'enchaînement d'unités glucose liés en
15 α -(1,4).

De nombreux travaux ont montré que ces composés pouvaient former des complexes d'inclusion avec des molécules hydrophobes permettant ainsi leur solubilisation dans des milieux aqueux. De nombreuses
20 applications ont été proposées pour tirer profit de ce phénomène, en particulier dans le domaine pharmaceutique, comme il est décrit par D. Duchêne "Pharmaceutical application of cyclodextrins" dans "Cyclodextrins and their industrial uses". D. Duchêne
25 Ed., Editions de Santé, Paris, 1987, pp 213-257.

Des spécialités pharmaceutiques ont déjà été commercialisées au Japon, en Italie et plus récemment en France, sous forme de complexes dans les cyclodextrines. En France, le premier principe actif
30 mis sur le marché sous la forme d'un complexe d'inclusion dans une cyclodextrine est le piroxicam, anti-inflammatoire commercialisé par Pierre Fabre Médicament, sous le nom de BREXIN®. Parmi les très

nombreux dérivés modifiés de ces cyclodextrines, ceux pour lesquels la cavité est retournée sur elle-même présentent des propriétés intéressantes même si leur capacité à inclure des molécules organiques est perdue ou très limitée. Des composés de ce type sont les per(3,6-anhydro)cyclodextrines.

La synthèse de ces peranhydrocyclodextrines a été décrite dès 1991 dans le document 1 : Gadelle A. et Defaye J., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, (1991), 30, 78-79 ; et le document 2 : Ashton P.R., Ellwood P., Staton I. and Stoddart J.F., *Angew. Chem. Int. ed. Engl.*, (1991) 30, 80-81), et il a été montré que ces dérivés présentent des solubilités intéressantes aussi bien dans l'eau que dans les solvants organiques. Quelques études ultérieures (document 3 : Yamamura H. and Fujita K. *Chem. Pharm. Bull.*, (1991) 39, 2505-2508 ; document 4 : Yamamura H., Ezuka T., Kawase Y., Kawai M., Butsugan Y. and Fujita K., *J. Chem. Soc., Chem. Com.*, (1993) 636-637 ; et document 5 : Yamamura H., Nagaoka H., Kawai M. and Butsugan Y., *Tetrahedron Lett.* (1995) 36, 1093-1094) ont de plus montré que ces dérivés peranhydro pouvaient complexer des ions alcalins avec une sélectivité non négligeable.

Ashton et al dans *J. Org. Chem.*, 60, 1995, p. 3898-3903 ont décrit la synthèse du dérivé de peranhydro- β -cyclodextrine substitué en position 2 par un groupe méthyle.

Toutefois, cette modification chimique n'a pas été effectuée en vue d'optimiser les propriétés de complexation ou de sélectivité des peranhydrocyclodextrines.

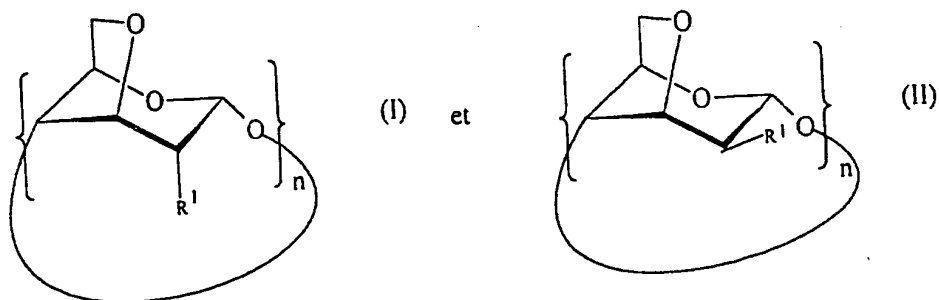
Exposé de l'invention

La présente invention a précisément pour objet l'utilisation pour la séparation ou la fixation d'ions de dérivés de peranhydrocyclodextrines dans lesquels une modification chimique a été effectuée pour modifier leurs propriétés, en particulier leur sélectivité vis-à-vis des ions qu'elles sont susceptibles de complexer, notamment vis-à-vis du plomb.

Selon l'invention, cette modification porte sur les groupes hydroxyle présents sur cette molécule ainsi que sur la configuration du carbone C₂ qui peut être inversée pour conduire à des dérivés de type L-mannose.

Aussi, l'invention a pour objet un procédé de fixation ou de séparation d'ions, qui consiste à mettre en contact un milieu contenant lesdits ions avec un dérivé de per (3,6-anhydro)- cyclodextrine répondant à l'une des formules suivantes :

20



dans lesquelles l'un au moins des R¹ représente le groupe méthoxy et les autres R¹ qui peuvent être identiques ou différents, représentent un groupe

répondant à l'une des formules : OH, OR², SH, SR²,

OCOR², NH₂, NR²R³, CONR²R³, CONH₂, CN, COOR², COOH et
R², dans lesquelles R² représente un groupe
hydrocarboné, aliphatique ou aromatique, saturé ou
insaturé, pouvant comporter un ou plusieurs
5 hétéroatomes choisis parmi O, S et N, et R³ représente
un atome d'hydrogène ou un groupe hydrocarboné,
aliphatique ou aromatique, saturé ou insaturé, pouvant
comporter un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O,
S et N, et n est égal à 6, 7 ou 8,
10 pour fixer lesdits ions sous forme de complexe avec le
dérivé de per(3,6-anhydro)cyclodextrine et les séparer
dudit milieu.

Dans le dérivé de cyclodextrine de formule (I)
ou (II), les groupes hydrocarbonés aliphatiques ou
15 aromatiques, susceptibles d'être utilisés pour R² et R³
peuvent être de divers types. Ils sont constitués par
une chaîne carbonée dans laquelle certains atomes de
carbone peuvent être remplacés par un ou plusieurs
hétéroatomes tels que O, S et N, et ils peuvent
20 comporter une ou plusieurs insaturations éthyléniques
ou acétyléniques. Par ailleurs, le groupe hydrocarboné
peut comporter différents substituants, en particulier
des groupes fonctionnels ou des atomes d'halogènes. Les
groupes hydrocarbonés aromatiques peuvent être
25 constitués par le groupe phényle et le groupe tosyle,
éventuellement substitués, par exemple par des groupes
alkyle de 1 à 20 atomes de carbone.

R² et R³ peuvent en particulier représenter un
groupe alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 20 atomes de
30 carbone.

Selon un mode de réalisation préféré de
l'invention, destiné notamment à la séparation d'ions
plomb, le dérivé de per(3,6-anhydro)cyclodextrine est

un dérivé d' α -cyclodextrine, c'est-à-dire que dans les formules (I) et (II) données ci-dessus, n est égal à 6.

De préférence encore, le dérivé utilisé répond à la formule (I) dans laquelle tous les R^1 représentent
5 le groupe méthoxy et n est égal à 6.

Les ions susceptibles d'être fixées ou séparés par le procédé de l'invention peuvent être de divers types ; il peut s'agir par exemple d'ions de métaux alcalins, d'actinides, de lanthanides ou de métaux
10 polluants tels que le plomb, le mercure, le cobalt et le strontium.

Le procédé de l'invention s'applique en particulier à la séparation et à la fixation du plomb sous forme de complexe.

15 En effet, le plomb et ses dérivés polluent l'environnement et sont toxiques aussi bien chez l'animal que chez l'homme. Les principaux effets toxiques affectent le développement neurologique et le fonctionnement du système nerveux. Il est donc
20 nécessaire de séparer et d'éliminer le plomb de l'environnement et de le stocker de manière sûre.

Par ailleurs, des produits qui permettraient d'assurer la décontamination en plomb des êtres vivants en empêchant l'action du plomb sur le système nerveux
25 et sur d'autres organes, seraient d'un grand intérêt pour résoudre ces problèmes.

Selon l'invention, on a trouvé que les dérivés des per(3,6-anhydro)cyclodextrines répondant aux formules (I) et (II) données ci-dessus, présentaient
30 une spécificité élevée pour le plomb et étaient capables de complexer celui-ci avec des rendements élevés pouvant atteindre 100 %, même en présence d'autres ions tels que les ions sodium.

De cette façon, on peut séparer le plomb du milieu environnant sous la forme de complexe.

Aussi, l'invention a également pour objet les complexes de plomb et de dérivés de per(3,6-anhydro)cyclodextrines de formule (I) ou (II) décrits
5 ci-dessus.

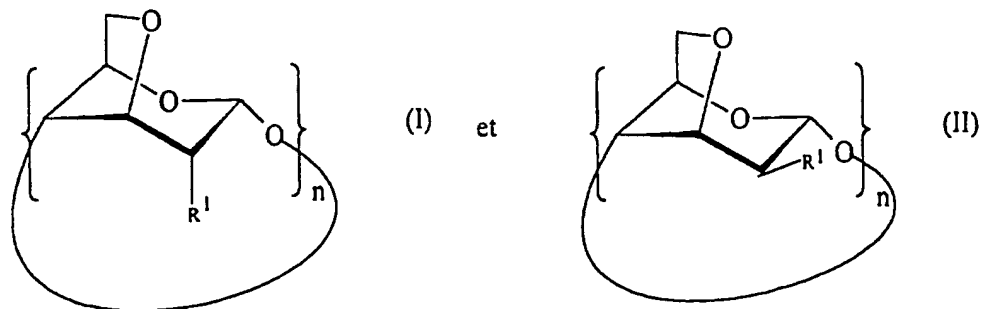
Pour mettre en oeuvre le procédé de l'invention, on peut utiliser le dérivé de per(3,6-anhydro)cyclodextrine de formule (I) ou (II) sous forme
10 de solution aqueuse ou de solution organique.

Lorsque le milieu contenant les ions à séparer ou à fixer est une solution aqueuse, on peut dissoudre le dérivé de cyclodextrine dans un solvant organique immiscible avec la solution aqueuse, par exemple dans
15 du chloroforme, pour former le complexe dans la solution organique et le séparer facilement de la solution aqueuse.

On peut aussi utiliser le dérivé de cyclodextrine en solution aqueuse, notamment pour
20 assurer la décontamination en plomb d'êtres vivants.

En effet, on sait que les dérivés de cyclodextrines de formule (I) ou (II) sont des composés biocompatibles. Ils peuvent donc être administrés à l'homme ou à l'animal pour assurer la fixation du plomb
25 sous forme de complexe et éviter ainsi son interaction avec les organes du corps humain ou animal.

Aussi, l'invention a également pour objet une composition pharmaceutique pour la décontamination en plomb d'un être vivant, caractérisée en ce qu'elle
30 comprend un dérivé de per(3,6-anhydro)cyclodextrine répondant à l'une des formules suivantes :



dans lesquelles l'un au moins des R^1 représente le groupe méthoxy et les autres R^1 qui peuvent être
 5 identiques ou différents, représentent un groupe répondant à l'une des formules : OH, OR^2 , SH, SR^2 , $OCOR^2$, NH_2 , NR^2R^3 , $CONR^2R^3$, $CONH_2$, CN, $COOR^2$, $COOH$ et R^2 , dans lesquelles R^2 représente un groupe hydrocarboné, aliphatique ou aromatique, saturé ou
 10 insaturé, pouvant comporter un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O, S et N, et R^3 représente un atome d'hydrogène ou un groupe hydrocarboné, aliphatique ou aromatique, saturé ou insaturé, pouvant comporter un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O,
 15 S et N, et n est égal à 6, 7 ou 8.

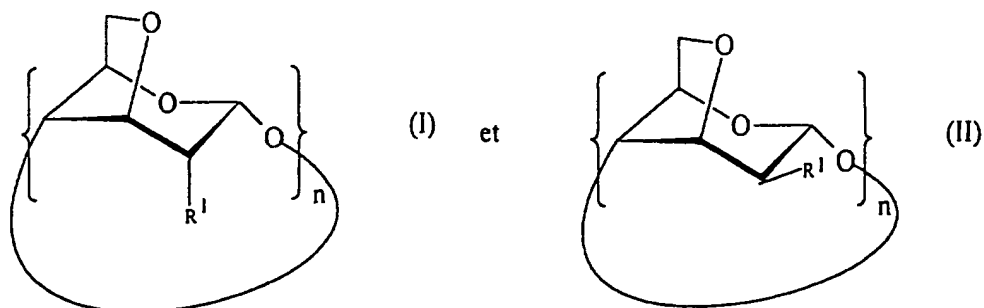
De préférence, le dérivé de per(3,6-anhydro)cyclodextrine utilisé dans cette composition répond à la formule (I) dans laquelle tous les R^1 représentent le groupe méthoxy et n est égal à 6.

20 Cette composition peut être administrée par voie orale ou par injection.

Les solutions aqueuses peuvent comprendre jusqu'à 0,08 mol/l de dérivé de formule (I).

25 Les quantités administrées dépendront du taux de contamination par le plomb et du poids du patient.

L'invention a encore pour objet les dérivés de per(3,6-anhydro)cyclodextrines, utilisables dans ce procédé, qui répondent à l'une des formules suivantes :



5 dans lesquelles l'un au moins des R^1 représente le groupe méthoxy et les autres R^1 qui peuvent être identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un groupe répondant à l'une des formules :

10 OH, OR^2 , SH, SR^2 , $OCOR^2$, NH_2 , NR^2R^3 , $CONR^2R^3$, $CONH_2$, CN, $COOR^2$, $COOH$ et R^2 , dans lesquelles R^2 représente un groupe hydrocarboné, aliphatique ou aromatique, saturé ou insaturé, pouvant comporter un ou plusieurs

15 hétéroatomes choisis parmi O, S et N, et R^3 représente un atome d'hydrogène ou un groupe hydrocarboné, aliphatique ou aromatique, saturé ou insaturé, pouvant comporter un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O, S et N, et n est égal à 6, 7 ou 8 à condition que tous les R^1 ne représentent pas OCH_3 lorsque $n = 7$ et que le

20 dérivé répond à la formule (I).

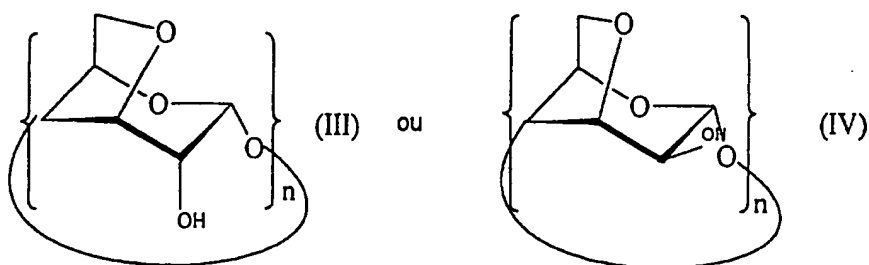
Les dérivés de cyclodextrine utilisés dans l'invention peuvent être préparés par différents procédés.

Lorsque le dérivé de cyclodextrine répond à la

25 formule (I) ou (II) donnée ci-dessus dans laquelle au

moins l'un des R^1 représente le groupe méthoxy, les autres R^1 représentant OH ou OCH_3 , et n étant égal à 6, 7 ou 8, ceux-ci peuvent être préparés par un procédé comprenant les étapes suivantes :

- 5 - 1) faire réagir une peranhydrocyclodextrine répondant à l'une des formules :



10

dans lesquelles n est égal à 6, 7 ou 8, avec un hydruure de métal alcalin pour convertir le(s) groupe(s) OH en groupe(s) OM avec M représentant un métal alcalin ;

- 15 - 2) faire réagir la peranhydrocyclodextrine modifiée obtenue en 1) avec un halogénure de méthyle de formule CH_3X dans laquelle X représente un atome d'halogène ; et

- 20 - 3) faire réagir si nécessaire la peranhydrocyclodextrine obtenue en 2) avec un ou plusieurs réactifs pour la substituer par des groupes R^1 différents de OCH_3 .

25 Pour effectuer l'étape 2), on utilise la quantité nécessaire de CH_3X pour modifier un ou plusieurs des groupe OH de la cyclodextrine.

Lorsque le dérivé de cyclodextrine répond à la formule (I) ou (II) donnée ci-dessus dans laquelle les

autres R^1 représentent OR^2 avec R^2 ayant la signification donnée ci-dessus sauf CH_3 , on procède comme précédemment pour introduire le(s) groupe(s) OCH_3 , puis on fait réagir ensuite le dérivé avec un
5 halogénure de formule R^2X dans laquelle R^2 a la signification donnée ci-dessus et X est un atome d'halogène.

Lorsque le dérivé de cyclodextrine répond à la formule (I) ou (II) dans laquelle les autres R^1
10 représentent $OCOR^2$, on procède comme précédemment pour introduire tout d'abord les groupes méthoxy, puis on fait réagir ensuite le dérivé méthylé avec un halogénure ou anhydride d'acide de formules R^2COX ou $(R^2CO)_2O$ dans lesquelles R^2 a la signification donnée
15 ci-dessus et X représente un atome d'halogène, pour remplacer les hydroxyles restants par $OCOR^2$.

Lorsque l'on veut préparer un dérivé de cyclodextrine dans lequel le(s) autre(s) R^1 représentent un atome d'halogène ou un groupe de
20 formule SH , SR^2 , NH_2 , NR^2R^3 , $CONR^2R^3$, $CONH_2$, CN , $COOR^2$, $COOH$, ou R^2 , avec R^2 et R^3 ayant les significations données ci-dessus, et n est égal à 6, 7 ou 8, on peut effectuer les étapes suivantes en partant d'une peranhydrocyclodextrine partiellement méthylée, c'est-
25 à-dire dans laquelle l'un au moins des R^1 représente OCH_3 et les autres R^1 représentent OH , et en effectuant les étapes suivantes :

1) faire réagir cette peranhydrocyclodextrine avec un hydrure de métal alcalin pour convertir le(s)
30 groupe(s) OH en groupe(s) OM avec M représentant un métal alcalin ;

2) faire réagir la peranhydrocyclodextrine modifiée obtenue en 1) avec un chlorure de formule

ClSO_2R^2 avec R^2 ayant la signification donnée ci-dessus, pour obtenir le dérivé de formule (I) ou (II) dans laquelle l'un au moins des R^1 est un groupe de formule OSO_2R^2 ; et

- 5 3) faire réagir le dérivé obtenu dans la deuxième étape avec un ou plusieurs réactifs appropriés pour remplacer OSO_2R^2 par le groupe R^1 voulu.

Dans ce procédé on transforme tout d'abord la per(3,6-anhydro)cyclodextrine en alcoolate par action
10 d'hydrure de métal alcalin, puis on convertit cet alcoolate en dérivé comportant un groupe partant de formule OSO_2R^2 , que l'on fait réagir ensuite en une ou plusieurs étapes avec un ou plusieurs réactifs appropriés pour remplacer ce groupe partant par le
15 groupe R^1 voulu.

Ainsi, dans le cas où R^1 doit représenter NH_2 , on peut faire réagir N_3M et le composé défini en 2). Le composé ainsi obtenu appelé azide peut subir une hydrogénation catalytique ou être traité en présence
20 d'ammoniac NH_3 , afin d'obtenir le produit où R^1 doit représenter NH_2 .

Le produit où R^1 doit représenter NR^2R^3 est obtenu en faisant réagir le composé défini en 2) sur le composé NHR^2R^3 .

25 Dans le cas où R^1 doit représenter SH ou SR^2 , on peut faire réagir le composé défini en 2) avec un halogénure X^- , ce qui donne le composé avec ($\text{R}^1 = \text{X}$), que l'on fait ensuite réagir avec HS^- ou R^2S^- pour donner un composé où R^1 représentera SH ou SR^2 .

30 Lorsque R^1 doit représenter un groupe hydrocarboné, on fait réagir avec R_2^1LiCu (R^1 représente un groupe hydrocarboné) pour donner un composé final où R^1 représente alors un groupe hydrocarboné.

De même, le composé où R^1 représente un halogène peut réagir avec CN^- pour donner un composé final où R^1 représentera CN.

De même, le composé où R^1 représente CN peut
5 par hydrolyse ménagée donner un composé où R^1 représentera $CONH_2$. Le composé où R^1 représente CN peut par hydrolyse complète donner un composé où R^1 représentera $COOH$.

Le composé où R^1 représente $COOH$ peut par
10 estérification donner un composé où R^1 représentera $COOR^2$.

Le composé où R^1 représente $COOH$ peut réagir
sur NHR^2R^3 en présence de DCC
(dicyclohexylcarbodiimide) pour donner un composé où R^1
15 représentera NR^2R^3 .

Les dérivés de cyclodextrine de l'invention
présentent de nombreux avantages. En particulier
lorsqu'ils sont persubstitués, c'est-à-dire lorsque
tous les R^1 sont différents du groupe OH, on a des
20 dérivés qui présentent une bonne solubilité dans les
solvants organiques tels que le chloroforme, l'acétone,
le tétrahydrofurane etc. Cette solubilité est
intéressante pour leur utilisation dans la séparation
ionique car elle permet de réaliser la séparation par
25 des procédés d'échanges liquide-liquide qui sont bien
connus dans la technique.

Par ailleurs, la possibilité d'introduire un ou
plusieurs groupes chimiques particuliers permet de
construire sur mesure des agents complexants pour des
30 ions très divers. Cette facilité est de plus amplifiée
par le fait que les trois cyclodextrines naturelles qui
peuvent être utilisées comme matière de base, ont des
diamètre de cavité différents qui peuvent apporter une

sélection supplémentaire en rapport avec la taille des ions à séparer.

Les produits de départ de formules (III) ou (IV) utilisés dans l'invention peuvent être préparés par des procédés classiques tels que ceux décrits dans les documents 1 et 2 précités de Gadelle A. et al. et de Ashthon P. R. et al.

D'autres caractéristiques et avantages de l'invention apparaîtront mieux à la lecture des exemples qui suivent, donnés à titre illustratif et non limitatif en référence au dessin annexé.

Brève description du dessin

Les figures 1(a), 1(b) et 1(c) sont des spectres de résonance magnétiques nucléaires (RMN) du proton du dérivé de l'exemple 1 seul (a), ou en présence de 1 mmol/L de nitrate de plomb ou en présence de 3 mmol/L de nitrate de plomb.

Exposé détaillé des modes de réalisation

Exemple 1 : Préparation de l'hexakis (3,6-anhydro-2-O-méthyl) cyclomaltohexaose.

Ce composé répond à la formule (I) donnée ci-dessus dans laquelle tous les R^1 représentent OCH_3 et n est égal à 6.

On pèse 50 mg (0,057 mmol) d'hexakis (3,6-anhydro)cyclomaltohexaose séché sous vide à 120°C pendant 48 heures, on y ajoute 10 ml de diméthylformamide (DMF) anhydre et on chauffe la solution pendant 15 minutes à 70°C jusqu'à l'obtention d'une dispersion. Dans un autre ballon, on pèse 82 mg

d'hydruure de sodium dispersés dans l'huile auxquels on ajoute 10 ml de DMF anhydre. Sous agitation, on ajoute dans ce dernier ballon à la seringue la suspension d'hexakis(3,6-anhydro)cyclomaltohexaose. Après 25 minutes d'agitation, on additionne à la seringue 200 μ l d'iodure de méthyle CH_3I (3 mmol). Après 15 minutes d'agitation, on évapore le solvant et on dissout le résidu dans l'eau. La solution est lavée au chloroforme afin d'éliminer les huiles. On lyophilise la partie aqueuse. Celle-ci est chromatographiée sur la colonne PBMN polyamine fabriquée par Y.M.C. en utilisant un gradient 0 à 30 % d'eau dans l'acétonitrile, et caractérisée par résonance magnétique nucléaire du proton à 500 MHz, à une température de 298 K et à une concentration de 3 mmol/L dans D_2O .

Les résultats obtenus sont représentés sur la figure 1(a).

Exemple 2 : Formation de complexe de plomb

20

On ajoute à une solution aqueuse du dérivé perméthylé obtenu dans l'exemple 1, une solution aqueuse de nitrate de plomb de façon à obtenir une solution aqueuse comprenant 3 mmol/L de dérivé perméthylé et 1 mmol/L de nitrate de plomb. On analyse la solution obtenue par résonance magnétique nucléaire dans les mêmes conditions que celles de l'exemple 1 (500 MHz, D_2O , 298K).

Les résultats obtenus sont données sur la figure 1(b).

30

Dans ce cas, l'échange est suffisamment lent par rapport au temps d'observation de la RMN pour observer les deux signaux correspondant à la

cyclodextrine libre (figure 1(a)) et au complexe (figure 1(b)). Les surfaces respectives des parties libre et complexée représentent 2 pour 1, ce qui signifie que tout le plomb présent est complexé.

5 Sur la figure 1(b), une séparation nette entre la cyclodextrine libre et complexée est visible pour le proton H_1 seulement. L'élargissement des signaux est caractéristique d'un échange lent.

10 Exemple 3 : Formation d'un complexe de plomb.

On suit le même mode opératoire que dans l'exemple 2, mais la solution aqueuse comprend 3 mmol/L du dérivé perméthylé de l'exemple 1 et 3 mmol/L de nitrate de plomb.

15 Le spectre RMN du proton est représenté sur la figure 1 (c).

De même, dans ce cas, seuls les signaux du complexe sont visibles. Un seul signal élargi est observé pour le H_1 . Un tel comportement est observable
20 pour une constante d'affinité extrêmement élevée.

Exemple 4 : Formation du complexe de plomb

On suit le même mode opératoire que dans l'exemple 3, mais on ajoute de plus du nitrate de sodium de façon à obtenir une solution aqueuse
25 comprenant :

- 3 mmol/L du dérivé perméthylé de l'exemple 1.
- 3 mmol/L de nitrate de plomb, et
- 3 mmol/L de nitrate de sodium.

30 Le spectre de RMN du complexe obtenu est identique à celui représenté sur la figure 1(c).

Ainsi, le spectre RMN du complexe n'est pas modifié par la présence de nitrate de sodium 3mM. Ce

résultat est de toute première importance en vue d'applications dans le domaine biologique car il montre que le plomb peut être complexé même en présence d'un excès d'ions sodium.

5 Les résultats de RMN obtenus dans les exemples 2 à 4 montrent que la constante d'affinité du dérivé perméthylé de l'exemple 1 pour le Pb est très supérieure à celle que l'on obtient avec l'hexakis (3,6-anhydro)cyclomaltohexaose de départ, celle-ci étant
10 de l'ordre de 10^5 dans le cas du dérivé perméthylé et de l'ordre de 2500 dans le cas de la per(anhydro)cyclodextrine de départ.

Ce dérivé perméthylé est donc très intéressant, notamment pour la décontamination du plomb chez les
15 êtres vivants.

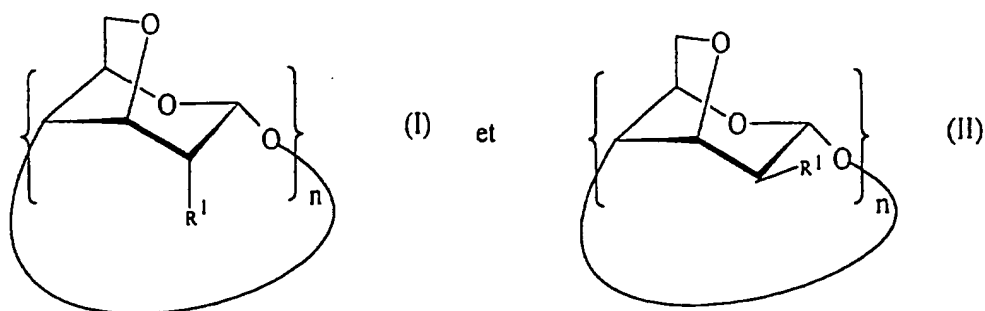
En effet, il n'est ni toxique, ni hémolytique, alors que la per(3,6-anhydro)cyclodextrine non méthylée correspondante est hémolytique. Par ailleurs, il peut complexer le plomb même en présence de teneurs
20 importantes de sodium.

LISTE DES DOCUMENTS CITES

- Document 1 : Gadelle A. et Defaye J., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1991, 30, pages 79-79.
- Document 2 : Ashton P.R., Ellwood P., Staton I and Stoddart J.F., *Angew. Chem. Int. ed. Engl.*, 1991, 30, page 80-81.
- Document 3 : Yamamura H. and Fujita K., *Chem. Pharm. Bull.*, 1991, 39, pages 2505-2508.
- Document 4 : Yamamura H., Esuka T., Kawase Y., Kawai M., Butsugan Y. and Fujita K., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1993, pages 636-637.
- Document 5 : Yamamura H., Nagaoka H., Kawai M and Butsugan Y., *Tetrahedron Lett.*, 1995, 3b, pages 1093-1094.
- Document 6 : Ashton et al, *J. Org. Chem.*, 1995, 60, pages 3898-3903.

REVENDICATION

1. Procédé de fixation ou de séparation d'ions consistant à mettre en contact un milieu contenant
 5 lesdits ions avec un dérivé de per (3,6-anhydro)-cyclodextrine répondant à l'une des formules suivantes :



10 dans lesquelles l'un au moins des R^1 représente le groupe méthoxy et les autres R^1 qui peuvent être identiques ou différents, représentent un groupe répondant à l'une des formules : OH, OR^2 , SH, SR^2 , $OCOR^2$, NH_2 , NR^2R^3 , $CONR^2R^3$, $CONH_2$, CN, $COOR^2$, COOH et
 15 R^2 , dans lesquelles R^2 représente un groupe hydrocarboné, aliphatique ou aromatique, saturé ou insaturé, pouvant comporter un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O, S et N, et R^3 représente
 20 un atome d'hydrogène ou un groupe hydrocarboné, aliphatique ou aromatique, saturé ou insaturé, pouvant comporter un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O, S et N, et n est égal à 6, 7 ou 8,
 pour fixer lesdits ions sous forme de complexe avec le dérivé de per(3,6-anhydro)cyclodextrine et les séparer
 25 dudit milieu.

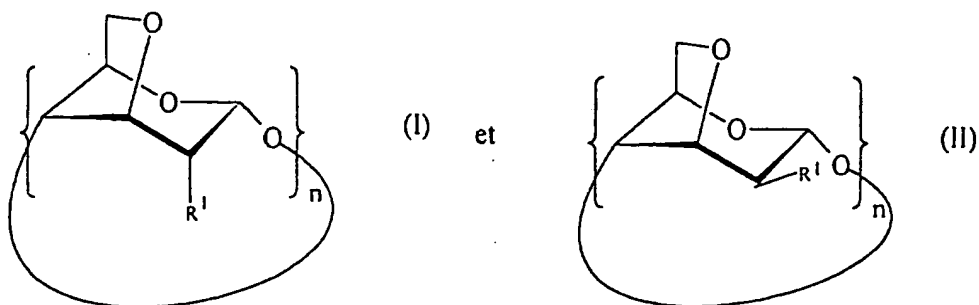
2. Procédé selon la revendication 1 dans lequel lesdits ions sont des ions de plomb.

3. Procédé selon la revendication 1 ou 2 dans lequel n est égal à 6.

5 4. Procédé selon la revendication 1 ou 2 dans lequel le dérivé de per(3,6-anhydro)cyclodextrine répond à la formule (I) dans laquelle tous les R^1 représentent le groupe méthoxy et n est égal à 6.

10 5. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, dans lequel ledit milieu étant une solution aqueuse, le dérivé de cyclodextrine est dissous dans un solvant organique immiscible avec la solution aqueuse.

15 6. Composition pharmaceutique pour la décontamination en plomb d'un être vivant, caractérisée en ce qu'elle comprend un dérivé de per(3,6-anhydro)-cyclodextrine répondant à l'une des formules suivantes :

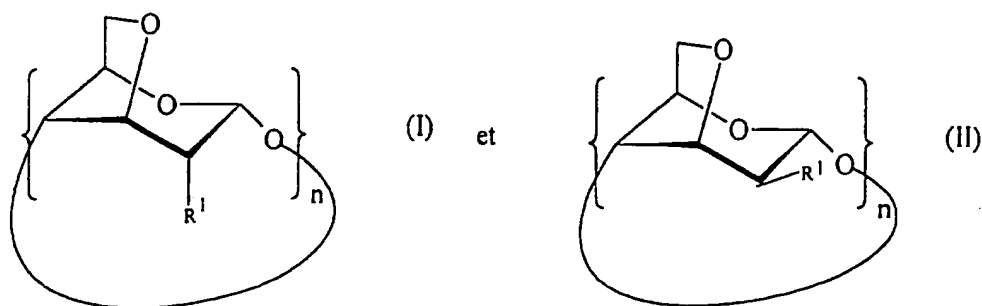


20 dans lesquelles l'un au moins des R^1 représente le groupe méthoxy et les autres R^1 qui peuvent être identiques ou différents, représentent un groupe répondant à l'une des formules : OH, OR^2 , SH, SR^2 ,
 25 $OCOR^2$, NH_2 , NR^2R^3 , $CONR^2R^3$, $CONH_2$, CN, $COOR^2$, COOH et

R^2 , dans lesquelles R^2 représente un groupe hydrocarboné, aliphatique ou aromatique, saturé ou insaturé, pouvant comporter un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O, S et N, et R^3 représente
 5 un atome d'hydrogène ou un groupe hydrocarboné, aliphatique ou aromatique, saturé ou insaturé, pouvant comporter un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O, S et N, et n est égal à 6, 7 ou 8.

7. Composition pharmaceutique selon la
 10 revendication 6, dans laquelle le dérivé de per(3,6-anhydro)cyclodextrine répond à la formule (I) dans laquelle tous les R^1 représentent le groupe méthoxy et n est égal à 6.

8. Complexe de plomb et d'un dérivé de per
 15 (3,6-anhydro)cyclodextrine répondant à l'une des formules suivantes.



dans lesquelles l'un au moins des R^1 représente le
 20 groupe méthoxy et les autres R^1 qui peuvent être identiques ou différents, représentent un groupe répondant à l'une des formules : OH, OR^2 , SH, SR^2 , $OCOR^2$, NH_2 , NR^2R^3 , $CONR^2R^3$, $CONH_2$, CN, $COOR^2$, COOH et R^2 , dans lesquelles R^2 représente un groupe
 25 hydrocarboné, aliphatique ou aromatique, saturé ou

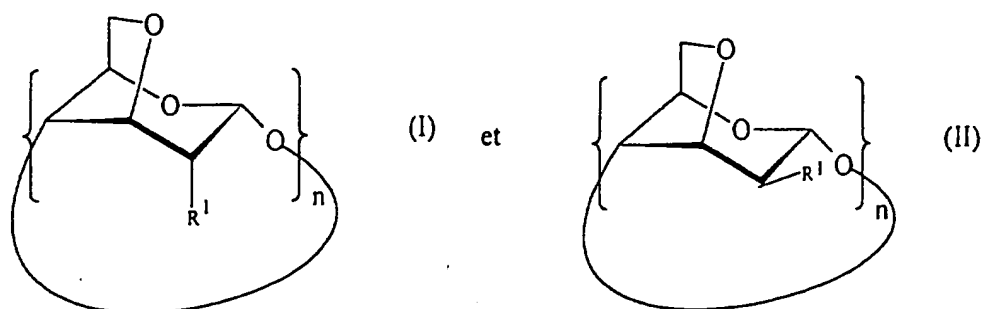
insaturé, pouvant comporter un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O, S et N, et R^3 représente un atome d'hydrogène ou un groupe hydrocarboné, aliphatique ou aromatique, saturé ou insaturé, pouvant
 5 comporter un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O, S et N, et n est égal à 6, 7 ou 8.

9. Complexe selon la revendication 8, dans lequel n est égal à 6.

10. Complexe selon la revendication 8, dans lequel le dérivé de per(3,6-anhydro) cyclodextrine répond à la formule (I) dans laquelle tous les R^1 représente le groupe méthoxy et n est égal à 6.

11. Dérivé de per(3,6 anhydro)cyclodextrine répondant à l'une des formules suivantes :

15

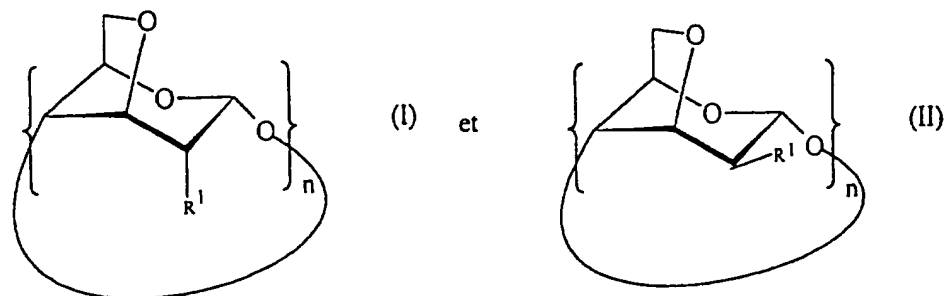


dans lesquelles l'un au moins des R^1 représente le groupe méthoxy et les autres R^1 qui peuvent être identiques ou différents, représentent un groupe
 20 répondant à l'une des formules : OH, OR^2 , SH, SR^2 , $OCOR^2$, NH_2 , NR^2R^3 , $CONR^2R^3$, $CONH_2$, CN, $COOR^2$, COOH et R^2 , dans lesquelles R^2 représente un groupe hydrocarboné, aliphatique ou aromatique, saturé ou insaturé, pouvant comporter un ou plusieurs
 25 hétéroatomes choisis parmi O, S et N, et R^3 représente

un atome d'hydrogène ou un groupe hydrocarboné, aliphatique ou aromatique, saturé ou insaturé, pouvant comporter un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O, S et N, et n est égal à 6, 7 ou 8 à condition que tous les R^1 ne représentent pas OCH_3 lorsque $n = 7$ et que le dérivé répond à la formule (I).

12. Dérivé de per(3,6-anhydro)cyclodextrine selon la revendication 11 répondant à la formule (I) dans laquelle tous les R^1 représentent le groupe OCH_3 et n est égal à 6.

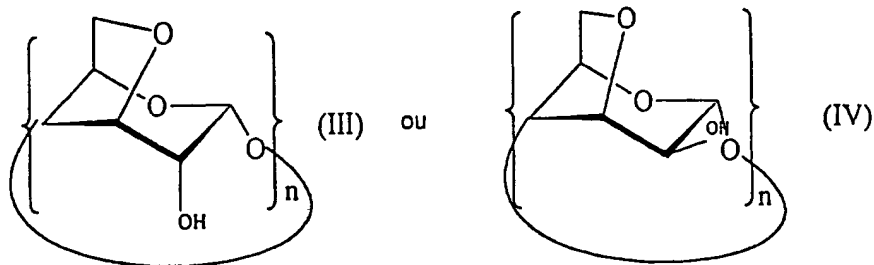
13. Procédé de préparation d'un dérivé de per(3,6-anhydro)cyclodextrine de formule (I) ou (II) :



dans lesquelles l'un au moins des R^1 représente le groupe méthoxy et les autres R^1 qui peuvent être identiques ou différents, représentent un groupe répondant à l'une des formules : OH , OR^2 , SH , SR^2 , $OCOR^2$, NH_2 , NR^2R^3 , $CONR^2R^3$, $CONH_2$, CN , $COOR^2$, $COOH$ et R^2 , dans lesquelles R^2 représente un groupe hydrocarboné, aliphatique ou aromatique, saturé ou insaturé, pouvant comporter un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O, S et N, et R^3 représente un atome d'hydrogène ou un groupe hydrocarboné, aliphatique ou aromatique, saturé ou insaturé, pouvant

comporter un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O, S et N, et n est égal à 6, 7 ou 8, comprenant les étapes suivantes :

- 1) faire réagir une peranhydrocyclodextrine
5 répondant à l'une des formules :

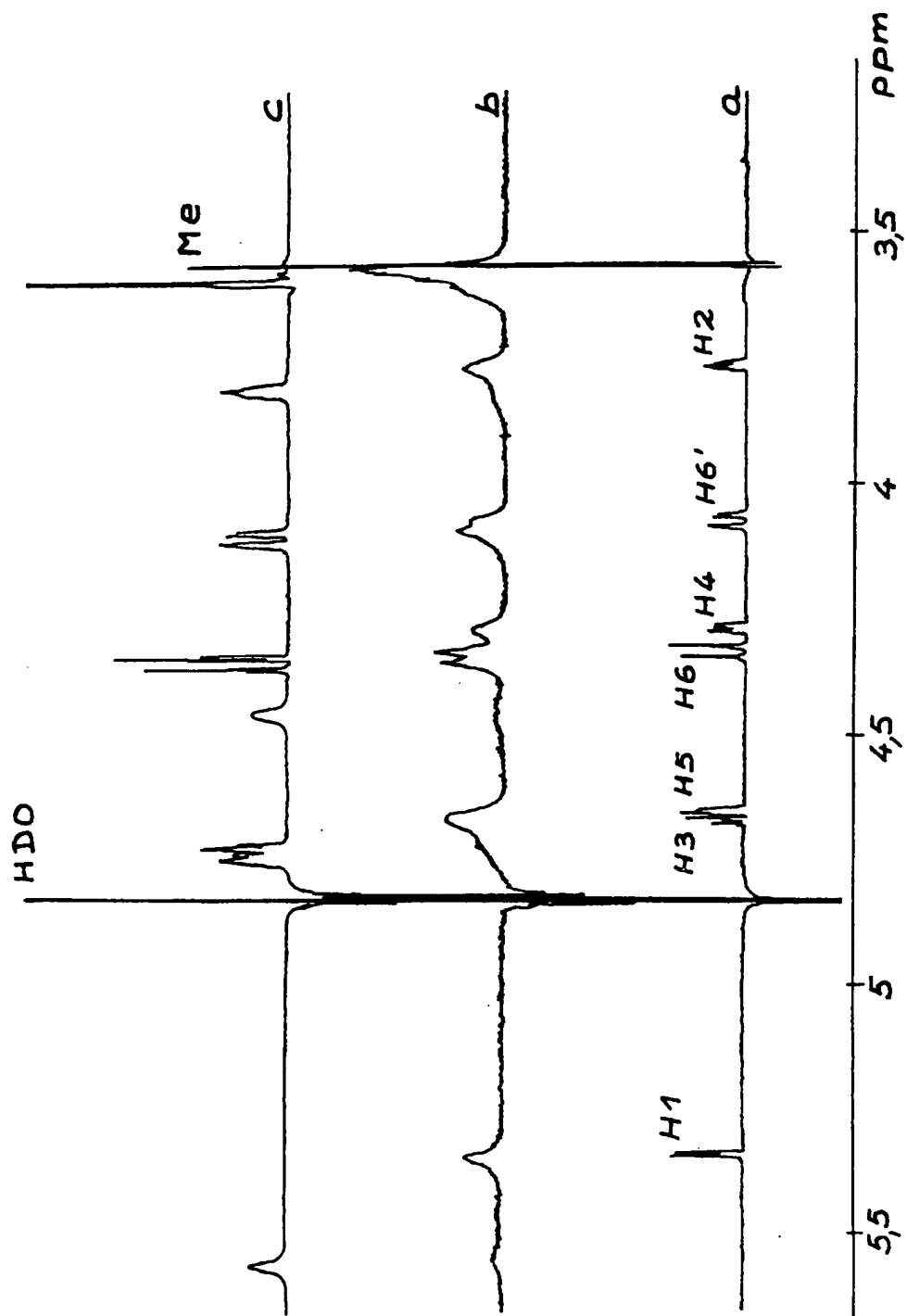


- dans lesquelles n est égal à 6, 7 ou 8,
10 avec un hydrure de métal alcalin pour convertir le(s) groupe(s) OH en groupe(s) OM avec M représentant un métal alcalin ;

- 2) faire réagir la peranhydrocyclodextrine modifiée obtenue en 1) avec un halogénure de méthyle de
15 formule CH_3X dans laquelle X représente un atome d'halogène ; et

- 3) faire réagir si nécessaire la peranhydrocyclodextrine obtenue en 2) avec un ou plusieurs réactifs pour la substituer par des groupes
20 R^1 différents de OCH_3 .

1 / 1



RAPPORT DE RECHERCHE
PRELIMINAIREétabli sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

2764525

N° d'enregistrement
nationalFA 547123
FR 9707339

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
A	H. YAMAMURA ET AL.: "A cyclodextrin derivative with cation carrying ability: Heptakis(3,6-anhydro)-beta-cyclodextrin 2-O-p-Phenylazobenzoate" CHEMISTRY LETTERS, vol. 9, 1996, JP, pages 799-800, XP002055552 * le document en entier *	1
A	F. FAUVELLE ET AL.: "Letter: Electrospray ionisation and matrix-assisted laser desorption/ionisation mass spectrometric studies of cation complexation with per-3,6-anhydro-alpha-cyclodextrin" EUROPEAN MASS SPECTROMETRY, vol. 2, no. 6, 1996, pages 381-384, XP002055553 * page 381, colonne de gauche, ligne 5 - ligne 15 * * page 382; figure 1; tableau *	1-3,6,8,9
A,D	P. R. ASHTON ET AL.: "A novel approach to the synthesis of some chemically modified cyclodextrins" J. ORG. CHEM., vol. 60, 1995, USA, pages 3898-3903, XP002013616 * le document en entier *	11,12
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.CL.6)
		C08B B01J C02F A61K
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
13 février 1998		Mazet, J-F
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES		
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		
T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant		

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.